Metabolic Integration During Stress

أنواع ال **stress**اللي ممكن نتعرضلها زي surgery , burns , injury , infection

وده بينشط افراز ال anti-insulin ويقل ال insulin.

بالتالي يزيد ال: glucose , protein catabolism (so also NPN are formed) , free fatty acids , ketone bodies

هيبقى فيه زيادة في ال **cytokines** formed by macrophages

وده يسببfever

من ضمن الحاجات اللي بتزيد دي:

1. **Interleukin 1**, which causes proteolysis and wasting of muscles.
2. **Interleukin6**, which increase formation of acute phase reactants.

ودي عبارة عن hepatic proteins زي ال fibrinogen and macroglobulin

3. **Tumor necrosis factor** which causes insulin resistance, decrease lipogenesis, decrease uptake of TAG.

والأعراض دي تسبب **cachexia** وهي تعني severe wasting and loss of weight

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

Reactive Oxygen Species

هي عبارة عن derivatives of oxygen ليها **high oxidizing power** أقوى من ال oxygen.

عادة بتيجي من **partial reduction of oxygen** يعني بدي 1 electron to the oxygen

Free radical:

ده عبارة عن atom, ion or molecules في ال outer orbitals بتاعتها بيكون عندها **unpaired valence electron**

المفروض ان في ال orbitals ال electrons بتمشي في pairs عشان تدي ال stability.

وبنرمزله ب*

من أمثلة ال ROS بس دول مفهمش free radical يعني مفهمش unpaired electron:

1. **HOCL**: Hypochlorus Acid
2. **H_2O_2**: HYDROGEN PEROXIDE ودول inorganic يعني مفهمش carbon
3. **ROOH**: Hydroperoxides

وده organic عشان الR دي عبارة عن carbon skeleton

ونقول هنا فيه فرق بين ال ROOH دي وبين ال COOH

- في حالة ال ROOH:

ال carbon ماسكة وراها ال oxygen الأولى و يمسك في ال oxygen ديال oxygen التانية وراها.
يعني بالمنظر ده R-O-OH

وده بالفعل reactive oxygen species

- و لكن في حالة ال COOH:

ال carbon ماسكة في ال oxygen 2 في نفس الوقت واحدة ب double bond والتانية ب single bond

يعني بالمنظر دة O=C-OH

و دي بتبقى في الطرف و دي **carboxylic group** عادية جدا يعني مش reactive oxygen species

<u>من أمثلة ال ROS اللي فيها free radical يعني فيها unpaired electron:</u>

1. **O_2***: Superoxide Anion
2. **OH***: Hydroxyl Radical

ودي **تختلف عن ال OH** اللي احنا عارفنها ان دي <u>فيها unpaired electron</u>

اللي احنا عارفينها اسمها hydroxyl ion و دي بيبقى عليها negative charge أو hydroxyl group ودي بتبقى ماسكة ب covalent bond

و دول مش ROS

دول Inorganic

3. **R-O***: Alcoxyl Radical

دة كان alcohol و <u>شلت منه ال hydrogen with its electron</u> فأصبح ال oxygen فيه unpaired electron

4. **R-OO***: Hydroperoxyl Radical

دة كان hydroperoxide و <u>شلت منه بردو hydrogen with its electron</u> فأصبح ال oxygenفيه unpaired electron

<u>في حالة ال superoxide ion:</u>

أنا في الطبيعي بيبقى ال oxygen molecule عبارة عن 2 oxygen atom

ال 1 atom بيبقى فيها 6 electrons و عشان يحصلها saturation بتبقى محتاجة 2 electrons عشان يبقو 8

اللي بيحصل ان بييجو 2 oxygen atoms جنب بعض و كل واحدة تعمل sharing with 2 electrons يعني يبقى عندي 4 electrons بيلفو حوالين ال 2 atoms و دة اللي بيدي stability to the oxygen molecule O2

دة العادي لكن في ال superoxide:

بييجي hydrogen يديني ال electron بتاعته و يخرج as H^+

هنا يبقى عندي oxygen atom with 7 electrons and another oxygen atom with 6 electrons

يعني فيه electron زيادة بالتالي ال atom with 7 electrons دي محتاجة 1 electron عشان تبقى stable بالتالي ال sharing المرة دي يبقى with 1 electron of each atom

يعني يبقى في 2 electrons بيلفوا حوالين ال 2

كده يبقى فيه atom وصلت لل stability اللي هي كان فيها 7 electrons و واحدة لسه اللي هي كان فيها 6 electrons

- ✓ اللي كان فيها 7 بقى فيها 8
- ✓ و اللي كان فيها 6 بقى فيها 7 يعني كدة فيها 1 unpaired electron

و دة اللي بيخلي ال superoxide يبقى ROS

يعني ليه **high oxidizing power** عايز يشفط أي electron

لو زودت بقى كمان electron هيوصلوا كدة ال 2 atoms to the stability و بالتالي ما بيقاش فيه unpaired electron

وده هو ال **hydrogen peroxide**

يعني دة مش free radical بس بردو ليه high oxidizing power

و عشان كدة هو ROS

لو خدت نص ال H_2O_2 يعني هاخد OH بس و اديته H هيعملي H_2O

و دي water ملهاش oxidizing power دي أصبحت fully reduced

النص اللي سبته هو hydroxyl free radical

- ✓ في حالة ال hydroxyl free radical ال oxygen بيبقى حواليه 7 electrons
- ✓ لكن في حالة ال hydroxyl ion الoxygen بيبقى حواليه 8 electrons

:Generation of ROS

1. :Superoxide ion

في العادي **أثناء ال ETC** ال O_2 بتبقى محتاجة 4 electrons and $4H^+$ عشان أعمل $2 H_2O$

ممكن بالغلط -وده بيحصل بس بكميات قليلة جدا- ال O_2 ياخد **1 electron** فيديني ال O_2* طب ده حصل بالغلط زي ما قولنا

هل ممكن الجسم يتعمد تكوين ROS ؟؟

- أيوه زي في حالة ال **Respiratory burst** عشان اقتل بيها ال bacteria viruses and
  - بال **NADPH oxidase** بدي Hydrogen لل $2 O_2$ و يطلع عندي 2 O2*
  - بال **super oxide dismutase** بدخل $2H^+$ و اطلع O_2 و ينتج عن ذلك H_2O_2 بعد كدة بال **myelo peroxidase** بدخل HCl و اطلع H_2O وده يديني HOCl، اسمه hypochlorousacid و دة اللي بيقتل ال bacteria

هذا ال reaction وراني how to generate عدة أشياء و هي ال O_2 , H_2O_2 , HOCl ودول كلهم ROS*

- ممكن أعمل ال O_2* من ال **oxidation of hemoglobin** و هنا ال Fe^{2+} بيتحول إلى Fe^{3+} لأنه بيفقد electron لل O_2 يحوله ل O_2*

2. :Hydrogen peroxide

- بييجي أول حاجة من ال **respiratory burst**
- و بييجي بردو من some oxidases زي ال xanthine oxidase and glycine oxidase and amino acid oxidase

3. :Hypochlorus acid

is from **respiratory burst**

4. **Hydroxyl radical:**

بييجي من ال hydrogen peroxide

يتقسم نصين و يديني hydroxyl group and hydroxyl ion

- و دة بيحصل في حالات ال **Hemochromatosis** بسبب ان ال ferrous بيتحول ل ferric و ال hydrogen peroxide يتقسم ال 2 OH واحدة منهم تاخد ال electron من ال ferrous و تبقى ال hydroxyl radical

وده يتسمى **Fenton reaction**

- ممكن أجيب ال electron من superoxide وفي هذه الحالة ال superoxide هيتحول إلى normal oxygen molecule وال hydrogen peroxide بردو هيتقسم الى 2 OH واحدة تاخد ال electron و تبقى hydroxyl radical

و هنا يتسمى **Haber-Weiss reaction**

- ممكن أحصل على ال hydroxyl radical من ال **water** لو اتعرضت ل ionizing radiations like Ultra violet rays , x-rays . gamma rays

في الحالة دي ال H_2O تتكسر ل OH* and hydrogen atom

و دة يتسمى **Hemolytic fissure of water**

بالنسبة لل hydro peroxides , hydroperoxyl radicals and alcoxyl radicals دول بيتكونوا أثناء ال **synthesis of eicosanoids** و كمان ال **peroxidation of fatty acids**

لازم يكون فيه balance بين الحاجات اللي بتكون ال ROS و الحاجات اللي بتكسرها و احنا عرفنا بيتكونوا ازاي

بالنسبة للحاجات اللى بتخليني اتخلص من ال ROS بنقسمها ل 2

Chain breaking and preventive

1. **Chain Breaking:**

منهم **antioxidants** زي ال billlirubin , carotenoids, B6 , C , A , vitaminsE uricacid and glutathione

و منهم **enzymes** زي ال super oxide dismutase و ال peroxidase و ال catalase

2. **:Preventive**

منهم **enzymes** زي اللي قولناهم دول يعتبروا كده و كدهو منهم **metalchelators** زي ال Transferrin اللي بيمسك ال iron يمنعه انه يدي ال electron بالتالي يمنع Fenton reaction

ال ceruloplasminيمسك ال cupperفيمنع ال Haber-Weiss reaction

كذلك ال **albumin** بيمسك ال cupper and iron و يمنع ال2

- ال glutathione peroxidase وظيفته ان ال reducedglutathione يدي hydrogen لل hydrogenperoxide يحوله ل water و يتحول هو ل oxidizedglutathione
ال oxidizedglutathione يرجع reducedglutathione تاني بال glutathionereductase اللي بيديلو ال hydrogen من ال NADPH
- ال superoxide بتخلص منه بال superoxidedismutase اللي بيحول ال superoxide ل ال hydrogenperoxide and oxygen
وده بيتم ان $2O_2$* واحدة منهم تدي ال unpaired electron بتاعها للتانية و تطلع O_2 و التانية تاخد $2 H^+$ و تتحول لH_2O_2
واسمه dismutase عشان بياخد 2 molecules و يعمل فيهم حاجات عكس بعض وهو هنا خد $2 O_2$ واحدة كسبت electron و التانية خسرت electron
باخد بقى ال hydrogen peroxide ده يا اما اتخلص منه بال glutathione peroxidase يا اما بال catalase
ال catalase بياخد $2 H_2O_2$ و يحولهم الى H_2O and O_2
دة بيتم عن طريق ان فيه $2 H_2O_2$ واحد منهم يدي ال 2H بتوعه للتاني و يحوله الى 2 H_2O و هو بعد ما خسر ال 2 H اتحول الى O_2

لو حصل بقى imbalance بين الحاجات اللي بتعمل و تكسر ال ROS اللي هما ال prooxidants and antioxidants

Damage to DNA , PUFA and Proteins يبتدي يحصل

- في ال **DNA** يحصل cross links في ال DNA و كمان يحصل oxidation of thymine and guanine و دة يسبب cancer , aging and auto immune disease
- بالنسبة لل**PUFA** يحصل damage of cell membranes and plasma lipoproteins و دة يسبب inflammation , atherosclerosis and thrombosis
- بالنسبة لل **Proteins** يحصل oxidation of cystein and tyrosine و دة يعمل crosslinks و advanced glycation products و بالتالي يحصل auto immune disease , loss of function in proteins , aging and atherosclerosis

<u>Vitamins</u>

دي organic nutrients موجود زي ما هو في الأكل أو في صورة precursor يعني يتحول لل vitamin داخل الجسم

انا محتاجها بكميات صغيرة for normal growth

ما بيتصنعوش في الجسم by anabolic reaction يعني مقدرش ابنيهم لكن في منهم ممكن اجيبه بتكسير حاجة تانية (catabolic reaction) زي ال carotenoids بيدوا**vitamin A** by catabolic reaction و كذلك ال tryptophan بيدي ال **niacin** by catabolic reaction

- ما بيدخلوش في structures of tissues
- ما بيحصلهمش oxidation عشان يدوا energy زي ال proteins and CHO and fats

يختلف requirement of vitamins باختلاف ال species يعني مش كل ال animals محتاجة نفس ال vitamins

<u>بنقسم ال vitamins الى fat soluble and water soluble:</u>

<u>بالنسبة للfat soluble</u>

هما **A , D , E , K** و دول soluble in fat و موجودين في ال dietary fat و بيحصلهم <u>absorption with chylomicrons</u> في وجود ال bile salts و لو شخص عنده **steatorrhea** هيقل ال absorption of fat soluble vitamins

كمان ال fat soluble vitamin بيبقوا<u>stored in liver</u> بالتالي صعب يحصلي فيهم deficiency و بما انهم fat soluble يبقى <u>ما بينزلوش في ال urine</u>

و عشان كدة لو اكلت حاجات فيها fat soluble vitamins كتير مش هعرف انزلهم في ال urine و بالتالي أنا مضطر أخزنه غصب عني و ينتج عن ذلك ***hypervitaminosis***

<u>أما بالنسبة لل water soluble vitamins:</u>

هما ال **vitamin C** and **B complex**

دول موجودين في ال cooking water في الطبيخ يعني

دول water soluble يعني بيحصلهم absorption عادي من غير chylomicrons or bile salts و بالتالي الsteatorrhea**مش هتأثر عليهم**

مش بيحصلهم storage in liver except B9 and B12

و بالتالي ممكن يحصلي deficiency فيهم بسهولة ما عدا B9 and B12

دول بينزلوا في ال urine عادي عشان water soluble و بالتالي نادر يحصلي بسببهم hyper vitaminosis

ال **intestinal bacteria** بتصنع **B** and **vitamin K** ودة بيمثل جزء من الrequirement بتاعي و لذلك لو شخص بياخد **antibiotics** لمدة طويلة بقتل بيها ال bacteria و بالتالي ال requirement of these vitamins هيزيد

Sources of fat soluble vitamins

Animal sources:

- Liver and egg yolk : A , D , E , K
- Milk , butter and cheese : A , carotenoids , D

Plant sources:

- Leafy green vegetables : E, K ,carotenoids
- Yellow vegetables : carotenoids
- Nuts : E

ال plant sources مفهاش A or D

Special sources:

- Intestinal bacteria : K
- Sunlight : D
- Fish liver oil : A and D

Fat soluble vitamins are unstable to light but stable to cooking except vitamin E

يعني لو طبخت ال fat soluble vitamins ما يحصلهمش حاجة ما عدا vitamin E بيبوظ

ال deficiency of fat soluble vitamins بيكون أسبابها يكون الشخص poor people مش معاه يشتري الحاجات اللي فيها vitamins

في حالات ال **steatorrhea** لأني مش عارف اعمل absorption of fat

في حالات ال **liver disease** لأني مش عارف أعمل storage

أو في ال **prolonged total parentalnutrition** و هى ان الشخص مش عارف ياكل لسبب أو لآخر فيخد الأكل intravenous و زمان مكناش بنعرف ندي **fat intravenous** لكن حاليا بقى ممكن بالتالي المشكلة دي قلت قوي

Vitamin A

موجود في صورة retinoids or carotenoids

ال retinoids اللي هما ال active forms of vitamin A و لكن ال carotenoids دول precursors هيتحولوا بعد كدة لل active form

ال retinoids هما retinol , retinal , retinoic acid

ال retinol و ال retinal بيتحولوا لبعض كما ان فيه trans form and cis form لكل واحد فيهم و بيتحولو لبعض بال isomerase

:Absorption

بيمتص مع ال fats

ال retinol بيبقى في صورة esters with fatty acids بيتكسر و نمتص ال retinol

بنعمل absorption لل carotenoids و جوه ال enterocytes بنكسره بالcarotenaseاللي بيبقى **activated by T_4** و نطلع منه ال retinal

و كنا بنقول ان ال beta carotene بيطلع 2 vitamin A لكن الباقي كله 1

بال retinal reductase يتحول الى retinol و نحول كل ال retinol اللي جوه الى retinol esters عن طريق اني أشبك فيهم fatty acid و بعد كدة ال esters دي تدخل ال chylomicrons و تنزل في ال blood

ال chylomicrons بتتكسر بال lipoprotein lipase و يتبقى ال chylomicron remnants اللي بتحتوي على ال retinol esters

يحصلها uptake by liver و نكسر ال esters الى retinol and fatty acid

ال retinol ينزل ال blood و يمسك في **retinol binding proteins** و ليه receptor على ال tissue cells عشان ندخله جوه ال cell و نعرف نستعمله